

München 1959

**Zur Frage parallergischer Vorgänge
nach der Pockenschutzimpfung**

Wolfdieter Fehringer

AUS DER BAYERISCHEN LANDESIMPFFANSTALT MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. A. Herrlich

**Zur Frage parallergischer Vorgänge
nach der Pockenschutzimpfung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfdieter Fehringer
aus Heidelberg

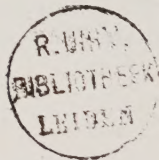
München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. G. WEBER

Dekan: Professor Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 1.12.1959



MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT ZUGEEIGNET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Allgemeine Gesichtspunkte über Allergie und Definition der Parallergie.

II. LITERATUR

Die Parallergie. MORO's und KELLERs erstmalige Beschreibung der parallergischen Erscheinungen. Parallergische Erscheinungen bei anderen Infektionskrankheiten und anderen Schutzimpfungen.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

IV. EINZELNES ZU DEN EXPERIMENTEN

V. DISKUSSION UND BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Kritik und Einwände. Diskussion des Phänomens der Parallergie.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VII. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Der Begriff der "Allergie" stammt von v. PIRQUET, der in den Jahren 1903 - 1906 erstmals die weittragende Bedeutung der klinischen Besonderheiten der durch eine Sensibilisierung bewirkten "Andersreaktion" eines Organismus erfaßte. "Für diesen allgemeinen Begriff der veränderten Reaktionsfähigkeit schlage ich den Ausdruck Allergie vor; Allos bezeichnet die Abweichung von der ursprünglichen Verfassung, von dem Verhalten des Normalen" (zit. v. PIRQUET - 67). Bereits im Jahre 1908 wies v. PIRQUET auf den ursächlichen Zusammenhang zwischen Allergie und Antigen-Antikörperreaktion hin; allerdings fehlte damals die Betonung der Spezifität der Umstimmung und einer damit verbundenen abgestimmten Antigen-Antikörperreaktion. Neben C. v. PIRQUET waren Ch. RICHET und M. ARTHUS die Mitbegründer der Allergielehre. Auf ihre Arbeiten hin folgte in der Literatur eine Flut von Veröffentlichungen, so daß schon bald danach zusammenfassende Darstellungen über diesen Fragenkomplex erscheinen mußten. So entstammte zum Beispiel 1910 der Feder v. PIRQUET's die Monographie "Allergie" (68). Der eben genannte Autor vereinigte unter den Begriff Allergie alle gesetzmäßigen und spezifischen Veränderungen, die der Organismus durch das Überstehen einer Krankheit, durch Vorbehandlung mit bakteriellen Produkten oder durch die Zufuhr körperfremder Substanzen erworben hatte. Aber v. PIRQUET selbst beschränkte den Allergiebegriff nicht nur auf die spezifische Überempfindlichkeit, sondern verwässerte ihn im Laufe seines späteren Lebens. So schrieb er 1930 ein Werk über die "Allergie der Lebensalter" (69) und sprach von "allergisch bestimmten Angriffsaltern" der Carcinomerkrankungen (v. PIRQUET, zit. n. MAYERHOFER (46)). Eine solche Vieldeutigkeit und ungenaue Abgrenzung der Definition des Allergiebegriffs stellte sowohl seine theoretische Bedeutung als auch die praktische Verwendbarkeit zeitweise in Frage (DOERR - 9). Auf diesem Boden konnten in späterer Zeit dann die zahlreichen Erweiterungen und Begriffsneubildungen anderer Forscher entstehen, so zum Beispiel URBACH's "Metallergie", MORO's und KELLER's "Parallergie". Beide Phänomene werden von den angeführten Autoren als "unspezifische Allergien" den spezifischen im engeren Sinne gegenübergestellt. Seit jener Zeit sind viele Forscher darum bemüht den Allergiebegriff auf ein handlicheres Maß zu beschränken (DOERR, RÖSSLE u. a.). HANSEN (27) definiert heute die Allergie in wissenschaftlicher Kürze als "spezifisch veränderte Reaktionsbereitschaft infolge Antikörperdiathese". Unter dem Begriff der "Pathergie" versuchte RÖSSLE (76) seit den Jahren 1933 sowohl die

spezifischen als auch die unspezifischen Erscheinungen im Rahmen der Allergie zusammenfassen. Hierunter sind nicht einfach krankhaft erhöhte oder verminderte Äußerungen des Lebens zu verstehen, sondern nur solche auf der Grundlage erworbener Veränderungen der Reaktionsbasis des betreffenden Organismus. Nach KELLER (36) kann folgendes Einteilungsschema der Pathergieformen aufgestellt werden:

P A T H E R G I E

Allergie (v. PIRQUET)	Parallergie (MORO u. KELLER)	eigentl. Pathergie
als Folge einer Antigeneinwirkung: spezifische Antigen-Antikörperreaktion	induziert durch eine primäre Allergie und nur in deren Verbindung fakultativ auftretend.	nicht allergischer oder parallergischer Natur.
als Beispiele: a) allerg. Krankheiten, allerg. Ekzem, Heuschnupfen, Asthma bronchiale, Urticaria u. a. b) allergisierende Krankheiten: Vaccination, Masern, croupöse Pneumonie, Tuberkulose u. a.	Beispiele folgen im Text	als Beispiele: Sanarelli-Schwartzmanphänomen, Allobiosen, Dysergie.

Wie aus dem Schema zu ersehen ist, nimmt die "Parallergie" eine Mittelstellung zwischen der spezifischen und unspezifischen Allergie ein.

Der Begriff "Parallergie" wurde erstmals 1925/26 von MORO und KELLER (55) eingeführt. Nach diesen Autoren versteht man darunter eine von einer spezifischen Allergie fakultativ induzierte Reaktionsänderung des Organismus gegenüber unspezifischen - das sind vom primären Allergen verschiedenen - Reizstoffen der belebten oder unbelebten Natur, welche sich meist in einer gesteigerten Entzündungsbereitschaft auswirkt. Hierbei treten die vorüber-

gehenden "parallergischen" Erscheinungen vorwiegend während der Entwicklung der Allergie und in Zeiten der Allergieschwankungen auf, können sich aber auch im stationären Stadium zeigen (KELLER, '57). RÖSSLE ('76) definierte die Parallergie kurz als eine Gewebsreaktion auf ein unspezifisches Allergen, zum Beispiel der Haut, bei einer spezifischen Sensibilisierung.

II. SCHRIFTTUM ÜBER "PARALLERGIE"

Bei Versuchen, Säuglinge mit Tuberkulin oder abgetöteten Tuberkelbakterien gegen die Tuberkulose zu immunisieren, studierten MORO und KELLER ('54) auch die Ansprache des Organismus auf die Gabe von zwei Antigenen (Alt-tuberkulin und Vaccinevirus). Bei der Einbeziehung abgetöteter Tuberkelbakterien oder des Tuberkulins mit der Inokulation von virulenter Kuhpocken-vaccine ergab sich bei fast allen Versuchspersonen (6 von 7 Erstimpfungen) bei intrakutanem und kutanem Test ein positiver Ausfall der Tuberkulinproben; ein solches Ergebnis konnte von MORO und KELLER bis zu einer Dauer von 11 Monaten nach dieser "Simultanimpfung" festgestellt werden. Alle sieben Kinder hatten vor der "Simultanimpfung" (bestehend aus einem Gemisch von Alt-tuberkulin und Kuhpockenlymphe) auf Tuberkulin keinerlei Reaktion gezeigt. Zur Klärung der Frage, ob es sich bei diesen Resultaten um eine echte "tuberkulöse Allergie" handelte, führten MORO und KELLER verschiedenartige Kontrolluntersuchungen aus. Unter anderem fanden sich dabei überraschend von fünf Kindern, die auf normale Weise intrakutan pockenerstgeimpft wurden, zwei mit positiven Tuberkulinproben; diese wurden neun Tage nach der Impfung entdeckt und fünf Wochen später wieder negativ. Die beiden 15 und 25 Tage post vaccinationem jeweils angelegten Tuberkulinproben (Intrakutantest und Pirquetprobe) wurden von den genannten Autoren als positiv beschrieben, seien aber deutlich schwächer ausgefallen als die ersten Testungen neun Tage post vaccinationem. Es handelte sich bei diesen Fällen um gesunde, vor der Pockenimpfung bei mehrmaligen Kontrollen sicher tuberkulinnegative Kinder. Im Gegensatz zu der von MORO und KELLER als Hauptgegenstand ihrer Experimente untersuchten Simultanimpfung trat hier die Lokalreaktion auf Tuberkulin inkonstant auf (zwei von fünf Fällen) und war nach kurzer Zeit (fünf Wochen) nicht mehr nachzuweisen. Die durch den Vaccinationsprozeß ausgelöste Entzündungsbereitschaft wurde als fakultative Nebenerscheinung der vaccinalen Allergie aufgefaßt, und veranlaßte MORO und KELLER den Begriff der "Parallergie" zu prägen, wobei diese der spezifischen Allergie als

"unspezifische" gegenübergestellt wurde.

FERNBACH (13, 14), sowie NOBEL und ROSEN (61), deuteten alle Versuchsergebnisse von MORO und KELLER im Sinne einer Sensibilisierung, und bestritten grundsätzlich die Möglichkeit des Auftretens einer lokalen Tuberkulinempfindlichkeit ohne jeden zur gleichen Zeit bestehenden tuberkulösen Herd; dieser wurde als unbedingt notwendige Voraussetzung für eine positiv ausfallende Tuberkulinprobe von BESSAU (2) erstmals erkannt.

Mit dem Problem der Änderung von Tuberkulinproben post vaccinationem hat sich in der zugänglichen Literatur bisher nur RÖSGEN (73, 74, 75) noch beschäftigt; allerdings gingen diese Untersuchungen von einer anderen Fragestellung aus. Die Autorin beschrieb einen Einfluß der Pockenschutzimpfung auf das Verhalten der Tuberkulinproben vorher moropositiver Wiederimpflinge im Sinne einer dauernden bzw. temporären "Tuberkulinanergie". Aus einem untersuchten Material von 1 430 meist 11 - 12jährigen Wiederimpflingen konnte RÖSGEN 244 (= 17 %) vor der Pockenschutzimpfung als tuberkulinpositiv (Moroprobe) feststellen. Hiervon wurden 188 Kinder über ein Jahr hindurch in vierteljährlichen Intervallen nachkontrolliert: 50 % der Fälle behielten ihre Tuberkulinempfindlichkeit bei und blieben moropositiv, etwa 30 % (= 59 Fälle) aber wurden negativ, der Rest hatte "wechselnde Resultate" im Ausfall der Tuberkulinproben bei der Weiteretestung über den Zeitraum eines Jahres hinweg. In ähnlich gelagerten Untersuchungen prüften BRAUN und GÜNTHER (4, 5) diese Versuchsergebnisse nach. Denn besonders auffallend mutete ihnen die Tatsache an, daß in dem von RÖSGEN mitgeteilten Material von 145 vor der Impfung moropositiven Kindern nach erfolgreich durchgemachter Pockenimpfung 45 (= 31 %) tuberkulinnegativ wurden und von den 43 vor der Impfung moropositiven Kindern nach erfolgloser Impfung 14 (= ebenfalls ca. 31 %) nachher tuberkulinnegativ reagierten. Nach RÖSGEN hätte demnach die Impfung - ganz gleich ob mit oder ohne Erfolg durchgeführt - in derselben Weise auf die Änderung der Tuberkulinempfindlichkeit Einfluß genommen. Die "erfolglose Impfung" ist aber bekanntlich bei Wiederimpflingen besonders schwierig zu beurteilen, da die Wertung des Ausfalls der Impfreaktion immer individuell ist. Der eine Impfarzt erkennt eine schwache Knötchenreaktion gerade noch als ausreichend an, während sie der andere als negativ betrachtet, obwohl der Organismus vielleicht doch auf die Impfung reagiert hat. Bei Erstimpfungen ist dieses Problem noch komplizierter: es gibt "erfolglose" Erstimpfungen, wobei das Angehen einer Infektion mit Sicherheit erst bei der zweiten Impfung festgestellt werden kann (zuweilen durch einen beschleunigten Pustelverlauf

oder eine Immunitätsreaktion oder durch "schlafende Keime"). In diesen Fällen "scheinbarer Erfolglosigkeit" der Impfung scheint uns eine Parallergie denkbar.

Zu Vergleichszwecken untersuchte RÖSGEN auch 1978 Pockenschutzerstimpflinge, von denen vorher 38 (= 1,9 %) Kinder moropositiv waren. Dabei blieben ebenfalls 50 % der Kinder das Versuchsjahr hindurch (vier Kontrollen in vierteljährlichem Abstand) moropositiv, 30 % der Probanden wurden tuberkulinnegativ, der Rest hatte wieder "wechselnde Resultate". Auch hier waren die erfolgreich Geimpften in gleicher Anzahl an den Änderungen im Ausfall der Tuberkulinproben beteiligt wie die erfolglos geimpften Kinder. BRAUN und GÜNTHER (4, 5) konnten die RÖSGEN'schen Ergebnisse nicht bestätigen. Sie fanden in ihren Untersuchungen von 1836 meist 11jährigen Wiederimpflingen 38 % Tuberkulinpositive vor der Pockenimpfung (perkutane und intrakutane Tuberkulinprobe), von denen über 91 % bei den späteren Testungen zwei und vier Wochen post vaccinationem in einer neuerlichen Moroprobe wieder positiv reagierten. Die noch fehlenden 9 % wurden auf die Mängel der perkutanen Moroprobe zurückgeführt, denn infolge der großen Anzahl der Fälle konnte nur vor der Impfung noch eine zusätzliche Intrakutanprobe durchgeführt werden. RÖSGEN's Ergebnisse im Sinne einer dauernden bzw. temporären "Tuberkulinergie" nach Pockenschutzimpfung führten BRAUN und GÜNTHER auf die zunehmende Hautdicke der Wiederimpflinge und die dadurch bedingten immer unsicherer werdenden Tuberkulinproben nach der perkutanen Methode zurück. Der in der Praxis bekannte natürliche Rückgang der Tuberkulinempfindlichkeit mit fortschreitendem Alter dürfte sich hier erkennbar zeigen.

Von seiten der italienischen Schule, die den Begriff des parallergischen Phänomens von MORO und KELLER übernommen hat, berichtet STEFANINI (83) auch von Hautreaktionen des parallergischen Typs mit starker Intensität bei Diphtherie, die aber vielleicht mit der vorangegangenen Serumbehandlung in Zusammenhang gebracht werden können. Als Erklärung der parallergischen Erscheinungen wurde eine "Aktivierung des Protoplasmas und eine zelluläre Desintegration" als Folge des eingeführten Diphtherieserums in Betracht gezogen (zit. n. STEFANINI, 83)

MORO und KELLER (55) beobachteten an einem früher und vorher tuberkulin-negativem Kinde von zweieinhalb Jahren mit diphtherischer Erkrankung "einige Tage" nach der Diphtherieseruminjektion eine intrakutan und kutan eindeutig festzustellende positive Tuberkulinprobe; die Pirquetreaktion

fiel nach zwei Wochen wieder negativ aus und auch die einige Monate später angelegte Intrakutanprobe zeigte ein negatives Resultat. Die von den genannten Autoren angenommene Entwicklung einer spezifischen Pferdeserumallergie ließ auch hier eine Deutung im Sinne eines parallergischen Phänomens zu.

Schon im Jahre 1923 beschrieb PUTZIG (70) eine "Hautempfindlichkeitsänderung" nach der Pockenimpfung. Er beobachtete drei Fälle von Heftpflasterdermatitis, die nach voller Ausbildung der Impfpocken zwischen dem 7. und 9. Tag post vaccinationem bei Kindern auftraten, die früher nie eine Überempfindlichkeit gegenüber Heftpflaster aufwiesen - in der dermatologischen Praxis sind ähnliche Erscheinungen beim Ekzem bekannt. Einer der Fälle PUTZIG's war besonders bemerkenswert, da hier nicht nur an der Pflasterkontaktstelle über den Impfpusteln, sondern auch an dem schon seit vielen Monaten reizfrei gebliebenen Nabelverbandspflaster eine Dermatitis in Erscheinung trat. Vier Wochen nach der Pockenschutzimpfung wurde ein neuer Nabelverband ohne Reizerscheinungen vertragen.

Die sogenannte Impfangina (ORGLER, 62) glaubten MORO und KELLER auch als Ausdruck parallergischer Vorgänge deuten zu können. ORGLER und KOCH beschrieben im Jahre 1922 die "vaccinale Angina", die meist in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Entwicklung der Areareaktion an der Impfstelle aufzutreten pflegt. ORGLER erblickte hierin eine auf dem Wege der Lymphbahnen durch die rachenferne Erkrankung (Vaccination) zustande gekommene, nicht entzündliche Reizung der Mandeln, wie sie auch bei anderen Infekten (Grippe, Pneumonie, Masern) auftreten kann. In allen Erscheinungsformen kann die vaccinale Angina vorkommen, wenn auch dünne, graue oder pseudomembranöse Beläge auf den Tonsillen oder im Bereiche der Mundschleimhaut vorherrschend sind. Die schon normalerweise auf den Mandeln sesshaften Mikroben können nun in dieser Zeit der erhöhten Entzündungsbereitschaft (ungefähr um den 9. bis 10. Tag post vacc.) als unspezifische Reizstoffe wirken und zum ausgeprägten Bild einer Angina führen, weshalb MORO und KELLER (57) hier eine parallergische Entstehungsweise annahmen. Verschiedentlich wurde das Vaccinevirus bereits 24 Stunden nach der Impfung auf den Tonsillen nachgewiesen (KELLER, 35; GROTH, 22). Aber diese Ausscheidung ist nur ein Symptom der allgemeinen Vermehrung des Vaccinevirus im Blute, die bei jeder Impfung - auch ohne Angina - vorübergehend eintritt. EHRENGUT (persönliche Mitteilung) hat bei zwei Kindern mit Impfanginen am 7. Tag post vaccinationem Tuberkulinproben nach PETRUSCHKY angelegt, die in beiden Fällen negativ ausfielen, so

daß sich bei der Deutung dieses Krankheitsbildes als "parallergisches Phänomen" zumindest in den beiden angeführten Fällen Schwierigkeiten in den Weg stellen, wenn man nicht den Tonsillen ein isoliertes "parallergisches" Reaktionsvermögen unterstellen möchte. Bei der Impfangina können Bakterien aber auch der Soorpilz nachgewiesen werden. Die von KELLER (35) beschriebenen Impflinge (2 Fälle von KELLER, ein Fall aus der früheren Literatur) waren über das zur Soorerkrankung besonders disponierende Säuglingsalter bereits hinaus, als sie während des Höhepunktes der Impfreaktion ihre disseminierte Soorangina bekamen. Das Vaccinevirus selbst spielte nach der Meinung KELLER's lediglich die Rolle des "parallergisierenden Faktors". Die Soorfäden, die sich ja bereits vorher auf der Schleimhautoberfläche befanden, wurden durch die Umstimmung der Mandeln zu Angreifern der Schleimhaut und infizierten diese. Eine besondere Aktivierung oder Virulenzänderung des Soorpilzes konnte von KELLER (35) nicht nachgewiesen werden. Ebenso nahm die Gewebsresistenz nicht feststellbar ab. Lediglich die Reaktion der Mundschleimhaut dem Soorpilz gegenüber, der bisher in der Mundhöhle ein harmloses Schmarotzerdasein führte, hatte sich geändert - und zwar zu Beginn der Entwicklung der vaccinalen Allergie, also nach Anschauung KELLER's auf parallergischem Wege.

Eine ähnliche Deutungsweise hielten MORO und KELLER (57) bei der Genese der postvaccinalen Encephalitis für möglich, deren Inkubationszeit oft zwischen dem 9. und 12. Tag post vaccinationem liegt. Nach Auffassung der genannten Autoren ermöglicht die im Vaccinationsverlauf eintretende Parallergie einem latent vorhandenen oder interkurrierenden Virus die Haftung im Gehirngewebe oder an seinen Häuten (Aktivierungshypothese eines noch unbewiesenen Virus). Da aber die Ätiologie dieses gefürchteten Krankheitsbildes auch heute noch nicht völlig aufgeklärt ist, kommt diesem "parallergischen" Erklärungsversuch nur ein hypothetischer Wert zu; es gibt kaum eine Hypothese, die als Versuch zur Deutung der postvaccinalen Encephalitis noch nicht herangezogen wurde. So steht heute der Aktivierungshypothese (MORO, KELLER, PETTE (65) u. a.) als zweite große Theorie die Ansicht gegenüber (LUCKSCH (45), ECKSTEIN (10) u. a.), daß das Vaccinevirus unmittelbar die Ursache der postvacc. Encephalitis sei. Gegen die ausschließlich vaccinale Genese dieser neuralen Komplikation im Sinne der direkten Einwirkung des Vaccinevirus spricht die Tatsache, daß es bisher noch nie gelang im Tierexperiment - unter weitgehend der menschlichen Pockenimpfung vergleichbaren Bedingungen - eine postvaccinale Encephalitis zu erzeugen; außerdem wurden pathologisch anatomisch gleichartige Bilder auch

nach anderen Viruserkrankungen (Masern, Varizellen, Influenza) beobachtet. Es ließen sich genügend Fälle von postvaccinaler Encephalitis aufzählen, bei denen die Tuberkulinproben in der akuten Krankheitsphase - die schon aus differentialdiagnostischen Erwägungen heraus angestellt wurden - negativ ausfielen, so daß Zweifel an einem hier vorliegenden parallergischen Pathomechanismus (MORO, KELLER u. a.) nicht unberechtigt erscheinen.

Man versuchte eine allergische Genese (Neuroallergie) sowohl für die sogenannten parainfektiösen Encephalitiden (etwa nach Masern, Röteln, Grippe), zu denen auch die postvaccinale Encephalitis zu zählen ist, als auch für gewisse ätiologisch gleichartige Polyneuritiden in Anspruch zu nehmen, da diese Komplikationen im Bereich des Zentralnervensystems dem Ausbruch der Vorkrankheit nach einem gewissen Zeitintervall folgen. Mikroskopische Befunde im Gehirn, die eindeutig an Allergie denken lassen, stehen allerdings noch aus. Die "Neurallergie" (PETTE 1942/56) beruht auf der "Annahme eines Angriffes durch Stoffe einer Autoimmunisierung infolge Aufarbeitung geschädigter Markscheiden (Myelin) und anderer spezifischer zum Antigen gewordener Gewebsteile" (PETTE, zit. n. RÖSSLE, 77). Auch experimentell wurde eine Antigen-Antikörperreaktion nach Sensibilisierung des Nervensystems gefunden. Nach RÖSSLE handelt es sich ja auch hierbei um eine Allergisierung, wenn auch die vorausgegangene Sensibilisierung nicht durch ein artfremdes, wohl aber körpermitfremdetes "Eiweiß" (Lipoprotein? sogenannter Myelinfaktor) zustande gekommen ist. Die neuallergische Betrachtungsweise kommt in gewissem Sinne wieder auf die Annahme zurück, daß die postvaccinale Encephalitis in der Tat durch das Vaccinevirus selbst erzeugt wird, allerdings nicht direkt, das heißt im Sinne eines spezifischen Prozesses, sondern indirekt auf dem Wege der Antigen - Antikörperreaktion (PETTE, 65). Daneben soll der Disposition eine erhebliche pathogenetische Bedeutung für die sehr gefürchtete Impfkomplication zukommen.

Eine Meningitis tuberculosa, die auf der Höhe der Pockenimpfreaktion in Erscheinung tritt, kann laut KELLER auf parallergischem Wege ausgelöst sein. Ein Zusammenhang mit der Impfung ist hierbei sicher auszuschließen, da die Erkrankung mindestens drei bis vier Wochen bis zu ihrer Entwicklung braucht. Meningitiden bakterieller Natur (Meningo-, Strepto-, Pneumo-kokken) können nach KELLER ebenfalls über eine parallergische Reaktionsweise erklärt werden.

KELLER deutete in seiner Arbeit 1928 (33) bereits an, daß im Verlauf der Pockenschutzimpfung das parallergische Phänomen nicht nur mit Tuberkulin aufzuzeigen sei, sondern auch mit einer Reihe anderer Reize. Hierher gehören nach RÖSSLE alle jene Vorbehandlungen, die eine spezifisch gerichtete Empfindlichkeit erwarten lassen. MORO bezog diese Erscheinungsweise der Parallergie auf die Summation der Entzündungsreize der hintereinander eingeführten beiden allergenen Stoffe. Daher pflegt die Parallergie sich besonders dann deutlich zu zeigen, wenn der zweite Eingriff auf dem Höhepunkt der Erstreaktion geschieht (KELLER, 33). Somit stellt das Tuberkulin nur eine Art der möglichen Indikatoren für eine vorhandene Parallergie dar.

Die Zusammenhänge zwischen Pockenschutzimpfung und anderen spezifischen Reaktionen (Schick- und Dick-test) wurden 1928 von FINKELSTEIN und Mitarbeitern (16, 17) eingehend untersucht. Dabei zeigten sich ähnliche Verhältnisse wie bei den MORO und KELLER'schen Versuchen. Ob es sich hierbei auch um "parallergische Vorgänge" handelt, ist keineswegs festgestellt worden. Auch die genannten Autoren befaßten sich zunächst mit Versuchen über eine Simultanimpfung von Pockenlymphe und Diphtherietoxin an Kindern, die vor dieser Impfung auf die Reaktion nach SCHICK (Diphtherietoxin) bzw. DICK (Scharlachtoxin) ein negatives Ergebnis zeigten. Im weiteren Verlauf jener Versuche stellten sich positive SCHICK- (bzw. DICK-) Reaktionen ein, und zwar - wenn überhaupt - erst nach Ablauf einer Frist von 18 - 20 Tagen (bzw. 17 Tage bei DICK-Reaktionen) nach stattgehabter Simultanimpfung. Ein Anhalten dieser positiven Testergebnisse konnte bis zu einem Zeitraum von drei Monaten post vaccinationem beobachtet werden. "Viele" der mit Diphtherietoxin und Pockenlymphe simultangeimpften Kinder zeigten nicht nur eine positive Schickreaktion, sondern auch eine positive Mantoux-Probe. Analog den MORO und KELLER'schen Versuchen zeigte aber auch schon die einfache Pockenschutzimpfung in 5 (bzw. 3 bei DICK) Fällen einen positiven Schicktest bei Kindern, die vorher auf die gleichen Proben negativ reagiert hatten. Auch das Auftreten dieser positiven Testergebnisse wurde - wie nach der Simultanimpfung - für die Reaktion nach SCHICK zwischen dem 18. und 20. Tag und für die Reaktion nach DICK am 16. Tag post vaccinationem festgestellt und konnte einen Monat (bzw. 1 1/2 Monate bei DICK) später noch als positiv gefunden werden. Weitere Tests nach längerem Zeitraum wurden in den genannten Versuchen nicht durchgeführt. Im Gegensatz zu den von RÖSGEN (73 - 75) mitgeteilten Beobachtungen mit Moroproben war hier für alle posi-

tiven Versuchsergebnisse eine erfolgreich überstandene Pockenimpfung der Kinder Voraussetzung, was durch zahlreiche Kontrolltestungen mit inaktivierter Pockenlymphe unterstrichen werden konnte. FINKELSTEIN und Mitarbeiter (16, 17) berichteten weiter, daß nach dem Auftreten einer Varicellenepidemie in allen neun beobachteten Fällen positive Schickreaktionen und zum Teil auch positive Mantouxproben gefunden wurden. Alle diese Testergebnisse waren zwei Tage später nicht mehr zu sehen. Mit den angeführten Versuchsergebnissen glaubten die genannten Autoren von einer anderen Seite her die von MORO und KELLER aufgestellte Parallergiehypothese stützen zu können.

Auch im Masernverlauf sind "parallergische Erscheinungen" bekannt. Da bei dem Krankheitsbild der Masern sich zwei Phasen allergischer Natur überschneiden, ist unter Umständen eine Verbreiterung der Reaktionsbasis für "parallergische" Prozesse denkbar. Das Prodromalstadium (erste Phase) setzt nach der Infektion ein und hat seine Acme während des Exanthembeginns. Die zweite Phase findet normalerweise ihren Abschluß durch die Entfieberung; sie kann über fünf bis acht Wochen andauern. In beiden Stadien lassen sich verschiedene allergische Reaktivitäten aufweisen. In der ersten Phase zeigt sich bei vorher tuberkulinpositiven Kindern eine erhöhte Tuberkulinempfindlichkeit, zum Teil auch ein Wiederaufflammen einer schon längst abgeklungenen früher positiv ausgefallenen Tuberkulinprobe (GOEBEL'sches Zeichen (19); s. auch MÖBUS (48)), was diagnostisch von Bedeutung sein kann: in der Differentialdiagnostik soll dieses Phänomen für Masern und gegen Röteln sprechen (SCHICK (80); SLAVICK (82)). Allerdings wurde es auch bei Röteln gefunden (DEBRÉ und PAPP (7)). Nach MORO und KELLER (57) lassen sich alle diese Erscheinungen im Masernverlauf durch einen "parallergischen" Mechanismus ätiologisch erklären. Unter den Komplikationen bei Masern werden klinisch zwei Formen von Masernencephalomyelitiden abgegrenzt; a) die "premeasle Encephalitis", die nach GLANZMANN (18) sowie RÜHLING (79) bis zu elf Tagen vor dem Masernexanthem auftreten kann; b) die postmorbillöse Encephalitis (in der zweiten Masernphase) tritt meist zwischen dem 5. und 7. Tag nach Ausbruch des Exanthems auf. Beide Komplikationsformen - durch das Auftreten in den verschiedenen allergischen Stadien der Erkrankung gekennzeichnet - zeigen oft erhebliche Unterschiede in ihrem Verlauf, die in der Literatur bis jetzt noch recht uneinheitlich geschildert wurden (RÜHLING (79)). Vielleicht läßt sich die im Prodromalstadium der Masern manchmal sich zeigende Angina auch auf "parallergischer" Basis deuten (MORO und KELLER (57)).

Auch im Verlauf einer tuberkulösen Erkrankung sind "Parallergien" beschrieben worden. Als Beispiel sei die wachsende Entzündungsbereitschaft gegenüber banalen Eitererregern bei Schmutz und Schmierinfektionen auf tuberkulösem Boden angeführt (Skrofulose; bei bestimmter Diathese Conjunctivitis phlyktaenulosa). Meistens wird das Auftreten dieser Krankheitsbilder ziemlich gleichzeitig mit dem Einsetzen der Tuberkulinempfindlichkeit beobachtet, also in Zeiten der Schwankungen oder plötzlichen Änderungen der Allergielage des Organismus. Allerdings ist ihr Auftreten auch ohne Tuberkulose möglich (MORO und KELLER, 57) ; KELLER, 33).

Ebenfalls dürfte das im Verlaufe zahlreicher Erkrankungen zu beobachtende Erythema nodosum in diese Reihe "parallergischer" Erkrankungen gehören. Im Kindesalter beruht es vorwiegend auf tuberkulöser Grundlage. In seinem zeitlichen Auftreten ist es an eine bestimmte Phase im tuberkulösen Krankheitsablauf gebunden (WALLGREN, 89). Die Hauterscheinungen können im Beginn der Allergie am Ende der Tuberkuloseinkubationszeit in Erscheinung treten, und gelten daher bei Kindern als wichtiger Hinweis auf eine frische Tuberkulose. Allerdings kommt das Erythema nodosum auch bei negativer Tuberkulinreaktion vor. Es könnte sein, daß sich die Haut durch die heftige örtliche Reaktion in ihrer Reaktionsfähigkeit bei der Nachtestung erschöpft hat. Nach der älteren Literatur gibt es fast keine Infektionskrankheit, in deren Verlauf nicht das Auftreten eines Erythema nodosum beobachtet worden wäre (MORO, 53); man stellte jedoch früher nicht so regelmäßig wie heute Tuberkulinproben an. Bei negativ ausfallender Tuberkulinreaktion wurde unter anderen bei Scharlach (MORO: dritte bis vierte Scharlachwoche), nach Vaccination (8. - 11. Tag post vacc.), Angina (7. - 10. Tag), Influenza, und auch nach Viruspneumonie der Ausbruch eines Erythema nodosum beschrieben. Ebenso kann es nach Medikamenten wie Cibacol, Sulfonamiden, Streptomycin u. a. beobachtet werden. Der eigentlich auslösende Reiz ist bisher noch nicht eindeutig bekannt geworden. Das all diesen auf verschiedenen Wegen entstandenen Erythema nodosum-Formen gemeinsame Problem ist nicht so sehr die Frage nach dem kausalen Faktor, sondern vielmehr die immunbiologische Phase, in die die Eruption fällt. Auch hier haben wir wieder eine von der Grundkrankheit verschiedene Reaktionsweise vor uns, die zum Beispiel auf dem Boden einer sich entwickelnden tuberkulösen oder vaccinalen Allergie oder in einer labilen Phase dieser allergischen Reaktionen zu dem charakteristischen Krankheitsbild führt. Als weitere "parallergische Erscheinungen der tuberkulösen Allergie können nach KELLER (33) die vielen unspezifischen Hautreaktionen betrachtet werden, die fakultativ die Tuberku-

linempfindlichkeit begleiten, und die sich mit einer großen Reihe von verschiedenartigen Substanzen auslösen lassen.

URBACH (85, 86) zählte zu den bereits angeführten "parallergischen" Krankheitsbildern als weitere Gruppe die im Zusammenhang mit einem Herdinfekt auftretenden, durch andersartige Bakterien bedingten Krankheiten, wie Appendizitis, Cholecystitis, Pyelitis u. ä. hinzu. Diese Erkrankungen deutete URBACH als "parallergische Überempfindlichkeiten". Daneben beschrieb er das Bild der "parallergischen Unterempfindlichkeiten" und zitiert die Arbeit von A. MEYER (47, ebenso KARCZAG, 32), der bei Typhusschutzimpfung abgeschwächte Tuberkulinreaktionen beobachtet haben soll. Hinzu kommen (nach URBACH) noch die bei Asthmatikern nach Infektionskrankheiten auftretenden anfallsfreien Zeiten. Die von MORO und KELLER beschriebenen Versuche der Simultanimpfung von Tuberkulin und Kuhpockenlymphe erfuhren als Wirkung einer "parallergischen" Reaktion URBACH's Ablehnung und wurden als Haptenwirkung im LANDSTEINER'schen Sinn gedeutet: Mit Hilfe von "Schleppersubstanzen" (LANDSTEINER) wie Pockenlymphe, Öl, Paraffin u. a. sowie Tuberkulin allein, d. h. ohne lebende Tuberkelbakterien, gelingt es, einen Organismus tuberkulinempfindlich zu machen (zit. n. ICKERT, 30).

Zu der Vielzahl im Bereich der Allergieforschung gebräuchlichen Begriffe fügte URBACH (85 - 87) die "Metallergie" hinzu. Während nach MORO und KELLER das Phänomen der "Parallergie" darin besteht, daß in einem spezifisch sensibilisierten Organismus durch andersspezifische Antigene klinisch unabhängig vom Erstantigen völlig verschiedene Erscheinungen ausgelöst werden, treten diese bei der "Metallergie" unter dem gleichen klinischen Bild auf, das anfangs zur Sensibilisierung durch die Erstantigene geführt hatte (URBACH). Die Ansicht URBACH's geht dahin, daß die "Metallergie" die Grundlage für einen Teil der sogenannten unspezifischen Therapie der Allergosen bildet. Das Aufflammen z. B. von Coli-Hautimpfstellen durch spätere Tuberkulin-Injektionen wird von URBACH als "metallergischer" Vorgang angesehen, da ja, wenn eine "parallergische" Reaktion vorliegen würde, die Erscheinungen am Ort der "Parantigen-Einwirkung" hätten auftreten müssen. Sowohl die "Parallergie" als auch die "Metallergie" faßt URBACH als Untergruppen der parallergischen Pathergie (RÖSSLE, 76, 77) auf (s. auch oben S. 8)

Die eben genannten aufflammenden Coli-Hautimpfstellen erinnern an das "Sanarelli-Shwartzman Phänomen", auf das hier kurz eingegangen werden

soll. Wahrscheinlich steht es wenigstens teilweise im Zusammenhang mit der Allergie (ICKERT, 30). Dieses kann durch zwei aufeinanderfolgende Inokulationen ausgelöst werden, von denen die erste sensibilisierend, die zweite - mit einem anderen Antigen ausgeführt - im Sinne der Auslösung wirksam wird. SANARELLI hatte ursprünglich Choleravibrionen einerseits und Colibakterien andererseits benützt. Die Nachprüfungen durch andere Autoren ergaben, daß auch andere Bakterienaufschwemmungen in gleicher Weise wirksam waren. So konnten MOSER und TUSCH (59) durch Injektion einer Coliaufschwemmung in die Appendices zweier Kaninchen und 1 - 21 Tage spätere intravenöse Verabreichung einer Staphylokokkenaufschwemmung eine akute, stark hyperämische Appendicitis erzeugen, was durch die innerhalb von drei Stunden nach der zweiten Injektion erfolgte Sektion sichergestellt werden konnte. Nach MOSER (58) sei die Parallelbetrachtung erlaubt, daß bei Reizzuständen in der menschlichen Appendix z. B. durch Kotsteine, Oxyuren oder ähnliches eine lokale Sensibilisierung erfolgen mag, und der "Zweitschlag" einer bakteriellen Streuung - zum Beispiel durch Staphylokokken bei einer bestehenden Angina - dann zum Auftreten einer akuten Appendicitis führen kann. GRATIA und LINZ (20) unterzogen Kaninchen einer kutanen Vaccineinfektion und einige Zeit später einer intravenösen Injektion mit bakteriellen Kulturfiltraten; die an den kutanen Impfstellen deutlich erscheinende Schwartzman-Reaktion zeigte große Ähnlichkeit mit dem Sanarelli-Phänomen und ist nach Auffassung der letztgenannten Autoren mit dem Sanarelli-Phänomen wesensgleich. RÖSSLE (s. oben das Schema auf S. 8) ordnet das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen unter die Pathergien nichtallergischer und nicht-parallergischer Natur ein.

In der neueren Literatur brachte der Ophthalmologe RIEHM (72) an Hand einiger bisher als typisch "parallergisch" gedeuteter Erscheinungen Hinweise, daß der "Parallergiebegriff" vielleicht entbehrlich sei; dennoch sei eine Erklärung dieser Bilder möglich, ohne die Vorstellung von der unbedingten Spezifität der Antigen-Antikörper-Reaktion aufgeben zu müssen. Nach RIEHM (71, 72) hängt jedes allergiebedingte Geschehen hauptsächlich von der Leistungsfähigkeit des Mesenchyms ab, das als eigentliches Immunitätsgewebe aufgefaßt werden kann. Dieses komme unter anderem sowohl für die Produktion der unspezifischen Antikörper und des Komplements, als auch der spezifischen, der Antiallergene, auf. Somit müssen sich zwei nebeneinander herlaufende, allergiebedingte Vorgänge gegenseitig im Sinne einer Beeinträchtigung oder Förderung der Mesenchymleistungsfähigkeit beeinflussen; das bedeute eine Senkung oder Erhöhung der "allgemeinen Antikörperpotenz" auf unspezifischem

Wege (RIEHM). Die von MORO und KELLER als "parallergisch gedeutete Änderung der Tuberkulinreaktion nach einfacher Pockenschutzimpfung" erfuhr durch RIEHM folgende Erklärung: Tuberkulin wird erst zu einem "Allergen" komplettiert, sobald es einem tuberkulösen Organismus einverleibt wird (RIEHM, 71), und zwar um so schneller, je weniger die Abkapselung des tuberkulösen Herdes eine vollständige ist. "... Ist nun bei einem Kind ein vorhandener Primärkomplex relativ fest verkapselt, so wird es auf einen Tuberkulintest negativ reagieren; wird eine Impfung mit Kuhpockenlymphe vorgenommen, so bedeutet der Ablauf der Vaccination eine interkurrente Schädigung allgemeiner Natur, die zu einer unspezifisch ausgelösten Senkung der allgemeinen Antikörperpotenz und so einer Aktivierung des bis dahin ruhenden tuberkulösen Herdes führen kann ..."; der Flüssigkeitsaustausch in der Herdperipherie setzt wieder ein, so daß der neuerdings angelegte Tuberkulintest nun positiv ausfällt (zit. n. RIEHM (72); s. auch später S. 39).

III. ANORDNUNG DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

Nachdem eine Wiederholung der MORO und KELLER'schen Versuche bei Pockenschutzerstimpfungen (außer durch RÖSGEN - mit anderer Fragestellung s. o.) bis heute nicht durchgeführt wurde, entschlossen wir uns, diese Untersuchungen an einer größeren Zahl von Erstimpfungen anzustellen (bei MORO und KELLER waren es weniger als zehn Fälle), um das Problem der "Parallergie" erneut zu beleuchten. Soweit die Mütter der zur Pockenimpfung in die Bayrische Landes-Impfanstalt München gekommenen Kinder einverstanden waren, wurden zu den verschiedensten Zeitpunkten während und nach der Impfung Tuberkulinproben angelegt. Alle ohne Erfolg geimpften Kinder wurden bei der Auswertung unserer Versuche nicht berücksichtigt (außerdem fanden sich keine tuberkulinpositiven darunter). Zur Testung fand allein die kutane Tuberkulinprobe nach PETRUSCHKY (1908) mit Alttuberkulin Hoechst Verwendung, die zwar wie jede Kutan- und Perkutan-Probe durch die Ungeißheit der Menge des resorbierten Tuberkulins den Intrakutantests an Exaktheit unterlegen ist, jedoch für unsere Fragestellung zu genügen schien und außerdem auf einem öffentlichen Impftermin schneller und einfacher auszuführen ist. Insgesamt wurden an 310 Impfungen Tuberkulinproben ausgeführt. Je nach dem Zeitpunkt des Anlegens der PETRUSCHKY-Proben in Bezug auf den zeitlichen Ablauf der Vaccination unterteilten wir unsere Probanden in

drei verschiedene Gruppen:

1. Versuchsreihe

In einer ersten Versuchsreihe wurde an 210 gesunden, zur ersten Pockenschutzimpfung vorgesehenen Kindern im Alter von vier Monaten bis zu vier Jahren eine PETRUSCHKY-Probe am Impftag ungefähr fünf bis 8 Zentimeter unterhalb der Impfstelle (meist am rechten Arm) angelegt. Die Ablesung dieser Probe erfolgte regelwidrig erst sieben Tage später bei der Impfnachschau. Die Versuche erstreckten sich vom März bis Juli 1957 auf ein unausgelesenes Material, das zur Pockenimpfung kam. Von diesen 210 Kindern zeigten 193 (= 92 %) bei der Ablesung nach sieben Tagen ein negatives Ergebnis der Tuberkulinprobe. 17 Kinder waren tuberkulinpositiv bei der Testablesung 7 Tage nach der Impfung. Von diesen scheiden zwei Fälle für die weitere Betrachtung aus:

1. Der 1 1/4-jährige Junge P. hatte eine auffallend starke Tuberkulinreaktion vom bullösen Typ; auch eine Wiederholungsreaktion nach zwei Monaten fiel stark positiv aus. Hier konnte röntgenologisch einwandfrei eine frische Hilus-Tuberkulose diagnostiziert werden. Die gleiche Diagnose wurde
2. bei einem 3 1/2 Jahre alten Mädchen(R.)gestellt. Auch hier fanden wir nach zwei Monaten nochmals eine positive Tuberkulintestung.

Somit bleiben 15 (= 7 % von 208 Fällen) tuberkulinpositive Kinder aus der ersten Versuchsreihe. Hiervon lehnten die Eltern von fünf Impflingen eine weitere Nachtestung mit Tuberkulin ab; an zwei von diesen Kindern erbrachte eine noch am Impfnachschautag angelegte Petruschkyprobe bei der Ablesung nach 48 Stunden wieder ein positives Ergebnis - eine spätere Kontrolle konnte nicht stattfinden. Die noch übrigen 10 tuberkulinpositiven Fälle wurden im Verlauf von 5 - 11 Wochen (post vaccin.) tuberkulinnegativ. Und zwar zeigte ein Kind, das auch am Impfnachschautag noch mit einer zweiten positiven am linken Oberarm angelegten Lungenprobe reagierte (Impfung und erster Test erfolgten rechts), bereits 5 Wochen nach der Impfung eine negative Petruschkyprobe; sieben Kinder reagierten 8 - 10 Wochen post vaccinationem tuberkulinnegativ (darunter befand sich eines mit einem zweiten positiven Test am Impfnachschautag); ein Kind zeigte am Nachschautag der Pockenimpfung auf eine zweite Petruschkyprobe ein positives Ergebnis und 10 Wochen später ein negatives; ein Fall erbrachte 5 Wochen nach der Impfung erneut einen positiven Testausfall, während nach weiteren 6 Wochen

(also 11 Wochen post vacc.) ein negatives Ergebnis erzielt wurde. Kurz zusammengefaßt ergibt sich aus der ersten Versuchsreihe folgende Tabelle:

TABELLE 1

Gesamtzahl der getesteten Impflinge	208	=	100 %
Bei Ablesung nach 7 Tagen: negative Tests:	193	=	93 %
Bei Ablesung nach 7 Tagen: positive Tests:	15	=	7 %
(Echte unspezifische d. h. später wieder negat. Tests:	10	=	5 % v. 208)

Zur Kritik an den aus der Tabelle 1 ersichtlichen Ergebnissen muß wiederholt werden, daß die Ablesung der Petruschkyproben in der ersten Versuchsreihe erst sieben Tage nach Anlegen derselben erfolgte, so daß nur solche Kinder als positiv gewertet werden konnten, die am Impfnachschautag noch eine deutlich erkennbare Reaktion auf der tuberkulinisierten Stelle erkennen ließen (15 Fälle von 208 = 7 %). Alle nicht ganz eindeutigen und fraglichen Ergebnisse wurden als negative bewertet. Die zur Ablesung gekommenen positiven Reaktionen waren allesamt nicht sehr stark ausgeprägt, aber doch eindeutig als solche zu erkennen. Lediglich die beiden später als Hilus-Tbc diagnostizierten Kinder ließen einen äußerst starken Reaktionsausfall erkennen: hier war die gesamte mit dem Alttuberkulin in Berührung gekommene Umgebung der Petruschky-Ritzstelle stark gerötet und von zahlreichen gelblichen, stecknadelkopfgroßen Knötchen übersät. Die Reaktion des jüngeren Kindes (P. mit der frischen Tbc. war wesentlich stärker ausgefallen als die des älteren (R.). Selbstverständlich sind diese beiden Fälle nicht in die Tabelle aufgenommen worden.

Die in der ersten Versuchsreihe geringe Ausbeute von vorübergehend tuberkulinpositiven Impflingen (10 Fälle = 5 %) läßt noch keine eindeutigen Schlußfolgerungen über das prozentuale Verhältnis an "parallergisch" reagierenden vaccinierten Kindern zu. Wie MORO und KELLER bereits in ihren Arbeiten angaben, treten die "parallergischen Phänomene" vornehmlich auf dem Höhepunkt der Impfreaktion auf. Daher legten wir in einer zweiten Versuchsreihe während des 9. - 12. Tages post vaccinationem eine zusätzliche Tuberkulinprobe neben der ersten an. Deren Reaktionsausfall traf dann mit der Zeit der Areabildung zusammen.

2. Versuchsreihe

Als Vororientierung besuchten wir anfänglich 26 unserer aus der ersten Versuchsserie als tuberkulinnegativ hervorgegangenen Kinder 3 - 8 Tage nach der Impfnachschau zu Hause, also etwa am 10. - 15. Tag post vaccinationem. In keinem Fall konnte ein Aufflammen der Tuberkulinproben gesehen werden, deren Anlegetermin ja nun auch bereits 10 bis 15 Tage zurücklag.

Die zweite Versuchsreihe besteht aus 60 Kindern, die in der ersten Versuchsreihe negativ reagiert hatten und am Impfnachschautag mit einer zweiten Tuberkulinprobe versehen wurden. Als Beispiel sei die Versuchsanordnung an einem der 60 Kinder aufgezeigt:

1. Tag	Pockenerstimpfung, zugleich Petruschkyprobe Nr. 1
8. Tag	Impfnachschau, Ablesung des ersten Tests (negatives Ergebnis und Anlegen eines 2. Tests, der rite nach 48 Stunden beim
10. Tag später	Hausbesuch abgelesen wurde. Je nach Ausfall folgten weitere Testungen.

Die Hausbesuche dienten neben der Ablesung unserer Tuberkulintests vor allem dem Zweck einer genauen Erhebung der Anamnese in Bezug auf die bisher durchgemachten Erkrankungen, die körperliche Entwicklung der Kinder, sowie den weiteren Verlauf der Pockenschutzimpfung und die Erkundung des Ausfalls eventuell bereits früher durchgeführter Lungenproben. Nur einige wenige der vorübergehend tuberkulinpositiven Kinder (s. u.) sollen nach Angaben der Mütter vor längerer Zeit eine negative Moroprobe gezeigt haben.

Von den 60 Kindern der zweiten Versuchsserie wiesen 46 eine negative und 14 eine positive Tuberkulinprobe auf. An dreien der 14 positiven Impflinge konnten keine weiteren Kontrolltestungen ausgeführt werden, da die Eltern der Kinder es nicht wünschten. Die verbleibenden 11 Impflinge mit positiv ausgefallener zweiter Petruschkyprobe zeigten alle bei der dritten Nachtestung ein negatives Resultat. Zeitlich geordnet trat dies in einem Fall bereits nach 3 Wochen, in 5 Fällen nach 5 - 8 Wochen, und 5mal 11 - 14 Wochen nach der Pockenimpfung ein. Wie schon bei den vororientierenden Hausbesuchen waren weder bei den 46 tuberkulinnegativen noch bei den 14 tuberkulinpositiv reagierenden Kindern spätere Aufflammungen der ersten, am Impftag angelegten Petruschkyprobe, zu beobachten.

TABELLE 2

Gesamtzahl der Impflinge der 2. Versuchsreihe 60
(diese sind auch in der ersten Tabelle mitenthalten)

davon tuberkulinnegativ bei Pe-Proben am 7. Tag p. v.	46	=	77 %
und tuberkulinpositiv	14	=	23 %
(vorübergehend tuberkulinpositiv waren 11 Fälle = 19 %)			

Verschiedentlich führten ängstliche Eltern die starke Areaentwicklung zusammen mit dem vaccinalen Fieber, das gewöhnlich erst kurz nach der Impfnachscha in Erscheinung tritt, auf das Anlegen der Lungenprobe am rechten Oberarm nahe der Impfstelle zurück. Daher nahmen wir in einem Teil der Fälle die zweite Tuberkulinprobe am ungeimpften linken Arm vor, während die erste Petruschkyprobe in allen Fällen rechts angelegt wurde. Werden die Ergebnisse aller Tuberkulinproben, die am linken Oberarm angelegt wurden mit denen am rechten verglichen, so zeigt sich hinsichtlich der positiven Resultate nur eine ganz geringe Verschiebung zu Gunsten der am rechten Arm (Impfarm) angelegten Proben (s. u. S. 29). Die Änderung in der Lokalisation beim Ausführen der Petruschkyproben schien uns auch deshalb zweckmäßig zu sein, da in der neueren Literatur über die Beeinflussung nachfolgender Tuberkulinproben an Stellen bereits früher erfolgter Applikation von Tuberkulin berichtet wurde: EDWARDS und MAGNUS (11) konnten Beeinflussungen nachfolgender Tuberkulinreaktionen sowohl im qualitativen als auch im quantitativen Sinne (größerer Reaktionsumfang, früheres Auf- und Abklingen der Reaktion) feststellen. Dieses Phänomen sei nach den genannten Autoren nur bei tuberkulinpositiven Personen gefunden worden, jedoch war es nicht an das Vorhandensein einer bestehenden Tuberkulinempfindlichkeit zur Zeit der vorangegangenen Tuberkulininjektion gebunden. Diese Beobachtungen wurden an anfänglich tuberkulinnegativen Kindern gemacht, bei denen nach einer BCG-Impfung die Kontrolltuberkulintests in dem gleichen Hautbereich der ursprünglich negativen Injektionsstelle vorgenommen wurden. Nach Ansicht der Untersucher entspräche diese Erscheinung einer lokalen Beeinflussung der Tuberkulinreaktion, die am unterschiedlichen Verhalten beider Injektionsstellen nachgewiesen wurde, und nicht einer allgemeinen Veränderung der Tuberkulinempfindlichkeit als Folge der wiederholten Tuberkulinapplikationen. Über ähnliche Ergebnisse berichten BERFENSTAM und FICHTELIUS (1), denen Kinder aufgefallen waren, die nach einer

BCG-Impfung anfänglich positive und später negative Tuberkulinproben aufwiesen, welche auch nach erneut vorgenommener BCG-Vaccination nicht wieder positiv wurden. Die gleichen Autoren führten an mehreren erwachsenen, tuberkulinpositiven Versuchspersonen über einen Zeitraum von vielen Jahren hindurch Tuberkulinproben an immer derselben Stelle am Oberarm durch. Die gewonnenen Resultate wurden dann verglichen mit denen, die sich am Oberschenkel, einer bisher zur Testung jener Fälle noch nicht benützten Region des Körpers, zeigten. Viele der anfänglich positiv und nach zahlreichen Testungen am Oberarm negativ reagierenden Personen wiesen nunmehr eine positive Testung am Oberschenkel auf (: von 58 im weiteren Versuchsverlauf "Oberarmnegative" waren 45 "Oberschenkelpositive" zu finden (1)). Die Abschwächung der Tuberkulinreaktion bei wiederholten Testungen an denselben Stellen des Körpers deuteten die oben genannten Verfasser (1) als ein rein lokales Phänomen, das mit der Tuberkulinempfindlichkeit des Gesamtorganismus nichts zu tun haben soll. Obwohl wir in unseren Versuchen keine Analogie zu dem geschilderten Phänomen zu finden glaubten, änderten wir dennoch die Lokalisation der verschiedenen Petruschkyproben. Dies trifft besonders für die dritte Versuchsreihe zu.

3. Versuchsreihe

Zur Einengung der labilen Phase, in der wir das "parallergische Phänomen" im Sinne MORO's und KELLER's nachweisen konnten, mußte noch untersucht werden, zu welchem frühesten Zeitpunkt die vorübergehend als positiv erscheinenden Tuberkulinproben wieder negativ ausfielen. Um nun die Mütter nicht mit zu häufig aufeinander folgenden Tuberkulintestungen ihrer Kinder zu beunruhigen, führten wir in der dritten Versuchsreihe an 100 Erstimpflingen im Alter von sechs Monaten bis zu vier Jahren vom April 1957 bis zum März 1958 nurmehr eine Petruschkyprobe am Impfnachschautag durch, die nach 48 Stunden bei einem Hausbesuch abgelesen und bei positivem Ausfall zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt wurde (frühestens 20 Tage post vaccinationem). Im Gegensatz zu den beiden anderen Versuchsgruppen kam hier die Lungenprobe am Impftag selbst in Wegfall. Von den 100 getesteten Kindern wiesen 24 (= 24 %) ein positives und 76 (= 76 %) ein negatives Ergebnis auf.

TABELLE 3

Versuchsreihe 3

Gesamtzahl der Impflinge, die am Impfnachschautag
getestet wurden

100

Testergebnis: negativ

76 = 76 %

Testergebnis: positiv

24 = 24 %

Von den 24 Positiven waren bei späterer Kontrolle
Fälle wieder negativ

19 (= 20 % von 95)

5 bzw. 6 Wochen post vacc. noch positiv und ohne
weitere Nachtestungen

2

Ohne jede weitere Nachtestung blieben

3

Wie die Tabelle 3 zeigt, wiesen von den 24 am 10. Tag post vacc. tuberkulinpositiven Kindern 19 später wieder ein negatives Resultat auf, und zwar in 6 Fällen 19 - 25 Tage post vacc.; 5 Kinder waren 4 - 5 Wochen p. v., 7 Kinder 8 Wochen, und 1 Kind bei der Nachtestung nach 12 Wochen tuberkulinnegativ gefunden worden. Drei Fälle mit positiv ausgefallener Lungenprobe am Impfnachschautag konnten keiner weiteren Testung unterzogen werden (z. T. verzogen, z. T. unerwünscht). In zwei Fällen erwies sich die Nachtestung nach 5 bzw. 6 Wochen als positiv, es konnte aber zu einem späteren Zeitpunkt keine nochmalige Lungenprobe durchgeführt werden, so daß eine weitere Klärung dieser beiden Fälle (Tbc?) nicht möglich war.

IV. EINZELNES ZU DEN EXPERIMENTEN

Um die Frage nach den Ursachen der "parallergischen Reaktionsweise" weiter zu verfolgen, stellten wir die 30 auf Tuberkulin vorübergehend positiv reagierenden Impflinge aus den Versuchsreihen 2 und 3 (11 + 19) den 122 (46 + 76) mit negativer Reaktion aus den gleichen Versuchsreihen nach verschiedenen Gesichtspunkten aufgeteilt gegenüber. Hierbei mußte sich am ehesten zeigen, ob sich eine der beiden Probandengruppen irgendwie anders verhält. Eine prozentuale Gegenüberstellung dieser Gruppen tuberkulinpositiv bzw. tuberkulinnegativ reagierender Kinder wurde vorgenommen:

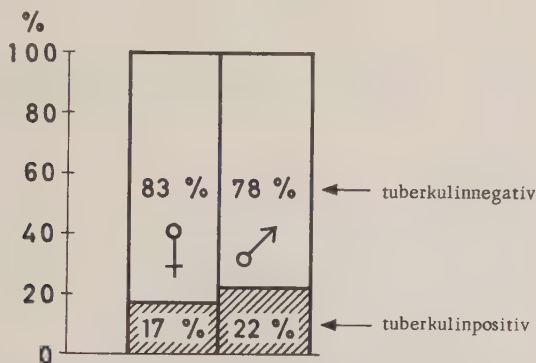
1. nach dem Geschlecht unserer Probanden

Von 76 getesteten Mädchen reagierten 13 pos., 63 negat. auf Tuberkulin.

Von 76 getesteten Knaben reagierten 17 pos., 59 neg. auf Tuberkulin.

TABELLE 4

geschlechtliche Aufteilung der Impflinge



Aus der Tabelle 4 ergibt sich eine nahezu gleichmäßige Verteilung der beiden Geschlechter auf die Gruppen der tuberkulinpositiv bzw. tuberkulinnegativ reagierenden Kinder. Es scheint uns die Folgerung erlaubt zu sein, daß im frühen Kindesalter beide Geschlechter in fast gleicher Anzahl im Stande sind "parallergisch" zu reagieren, zumindest was unsere geschilderten Versuche anbelangt.

2. nach dem Lebensalter der getesteten Fälle

Von den 152 zur Auswertung gelangten Kindern der 2. und 3. Versuchsreihe waren

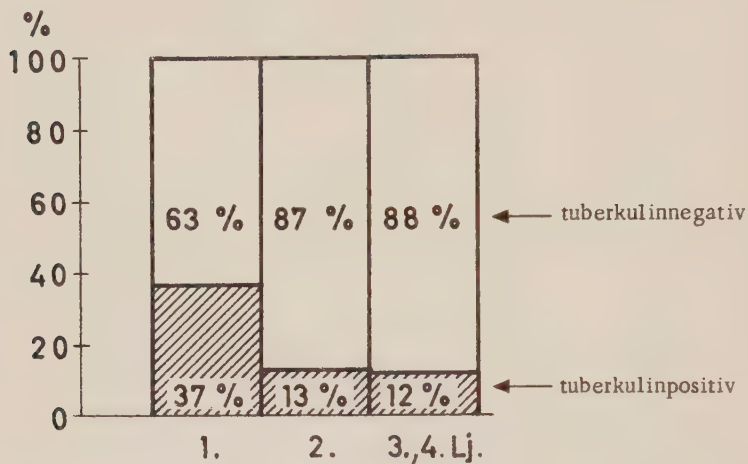
46 im 1. Lebensjahr, wovon 17 pos. und 29 negat. reagierten,

72 im 2. Lebensjahr, wovon 9 pos. und 63 negat. reagierten,

34 im 3. u. 4. Lebensjahr, wovon 4 pos. u. 30 negat. reagierten.

TABELLE 5

Lebensalter unserer Probanden



Die Tabelle 5 zeigt, daß der prozentuale Anteil der im Sinne MORO's und KELLER's "parallergisch" reagierenden Impflinge im Säuglingsalter höher ist als in späteren Lebensabschnitten. Dies dürfte wohl kein rein zufälliges Ergebnis darstellen, da die absolute Zahl der auf Tuberkulin negativ reagierenden Kleinkinder (ab zweitem Lebensjahr) höher liegt als die der Säuglinge. Allerdings ist der aufgezeigte Unterschied statistisch nicht einwandfrei zu sichern; dafür sind die Zahlen zu klein (statistische Berechnung durch Priv. Doz. Dr. Vogt, Kinderpoliklinik München).

3. nach dem Reaktionsausfall der Impfung

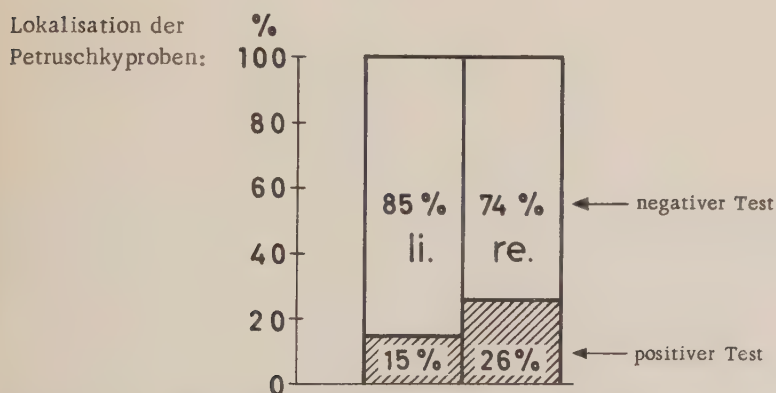
Bewertet wurde die bei der Nachschau abgelesene und in zwei Zahlen ausgedrückte Reaktion des Kindes auf die Vaccination. Hierbei kam das an der bayrischen Landesimpfanstalt übliche Zwei-Zahlenschema zur Anwendung, welches der Erfassung der Zusammenhänge zwischen verwendeter Kuhpockenlymphe und Impfreaktion der Kinder dient. Die erste Zahl ist bezogen auf die Größe der Impfpustel, und die zweite auf die zur Ausbildung gekommene Area am Impfnachschautag. So bedeutet die Ablesung 1/2 z. B., daß sich eine kleine Pustel (1) aber eine größere Area (2) entwickelt hat; während die Beurteilung 3/1 ungefähr das Gegenteil ausdrücken soll. Der Ver-

gleich der Impfreaktionen nach dieser Beurteilung der Gruppe der tuberkulinpositiven (19) mit den tuberkulinnegativen Probanden (76) aus unserer dritten Versuchsreihe ließ keine tabellarisch feststellbaren Besonderheiten erkennen.

4. nach der Lokalisation der Tuberkulinprobe in Bezug auf die Stelle der Pockenschutzimpfung

Hierbei wurden aus unserer zweiten und dritten Versuchsreihe die 87 (74 negative und 13 positive) am linken Oberarm durchgeführten Petruschkyproben den 65 (48 negative und 17 positive) am rechten Ober- bzw. Unterarm durchgeführten Tests gegenübergestellt.

TABELLE 6

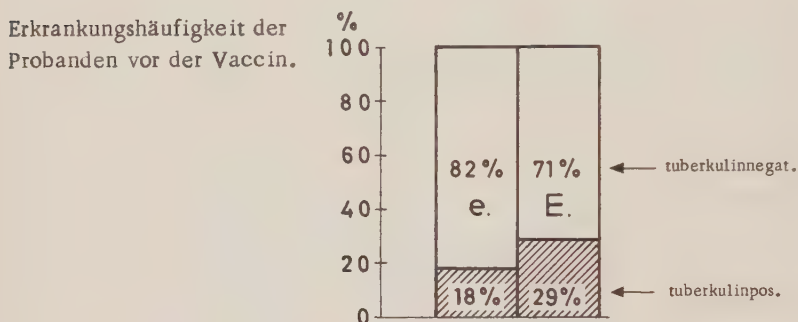


Die Tabelle 6 zeigt, daß die positiven Resultate bei den durchgeführten Tuberkulinproben am linken Arm etwas weniger zahlreich beobachtet wurden als am rechten (Impfarm). Allerdings läßt sich eine große ins Auge springende Differenz zwischen den Ergebnissen links und rechts bei dem kleinen Zahlenmaterial nicht nachweisen. Man wird daraus entnehmen dürfen, daß die Nähe der Pockenschutzimpfstelle mit ihrer oft starken entzündlichen Reaktion gerade zum Zeitpunkt des Anlegens unserer Tuberkulintests das Auftreten vorübergehend positiver Tuberkulinproben nicht sichtlich beeinflußt; diese Tuberkulinempfindlichkeit dürfte die Reaktionslage des Gesamtorganismus anzeigen, und nicht nur eine Empfindlichkeit der lokal durch die Impfung im besonderen Maße gereizten Körperstelle (s. o. S. 24/25).

5. nach der Zahl und Schwere der von den Impflingen bisher durchgemachten Erkrankungen.

Wir stellten die Kinder mit 3 und mehr ernsteren Erkrankungen (E) solchen mit weniger als 3, bzw. keinen ernsthaften Krankheiten bis zur Impfung (e) gegenüber. Leichte katarrhalische Infekte wurden unberücksichtigt gelassen.

TABELLE 7



Auch hier zeigt die Tabelle, daß sowohl die - in etwas grober Weise willkürlich aufgeteilte - Gruppe der häufiger kranken als auch die der weniger anfälligen Kinder in annähernd gleicher Anzahl an den Änderungen der Tuberkulinempfindlichkeit beteiligt sind.

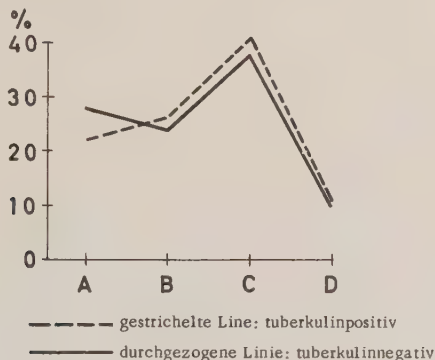
6. nach der Impfareareaktion

Bei den Hausbesuchen am 9. Tag post vaccinationem wurde die ausgebildete Area gemessen und in qcm notiert. Spätere Ablesetage als der 9. Tag post vacc. fanden hierbei keine Berücksichtigung (:35 Fälle). Aus den letzten beiden Versuchsreihen kamen 117 Kinder zur Auswertung. Es wäre denkbar, daß der Ausfall der Areareaktion als Ausdruck der Immunkörperbildung eine Beziehung zum "parallergischen Phänomen" haben könnte. Dies scheint in unserem Falle unwahrscheinlich zu sein, wenn wir die fast gleichlaufenden Kurven der beiden Versuchsgruppen (tuberkulinnegative und tuberkulinpositive) miteinander vergleichen. Allerdings sind auch hier die absoluten Zahlenwerte oft recht klein, was die prozentuale Beurteilung wesentlich erschwert. Zum Zwecke der Eingliederung in diese Tabelle mußten die Areagrößen folgendermaßen eingeteilt werden:

Areagröße A 0 - 5 qcm (31 Fälle : 25 negativ, 6 positiv)
 Areagröße B 6 - 10 qcm (29 Fälle : 22 negativ, 7 positiv)
 Areagröße C 11 - 30 qcm (45 Fälle : 34 negativ, 11 positiv)
 Areagröße D über 30 qcm (12 Fälle : 9 negativ, 3 positiv).

TABELLE 8

Areagrößen der Impflinge



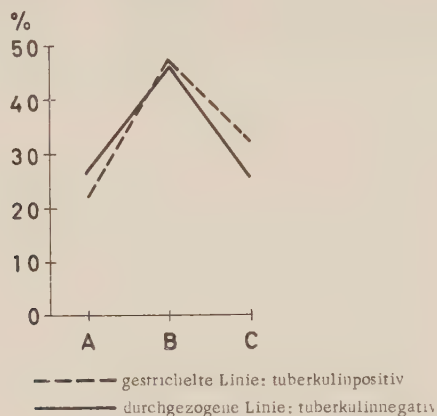
7. nach dem Fieber im Vaccinationsablauf unserer Probanden

Berücksichtigt wurde in den ausgewerteten 114 Fällen aus der zweiten und dritten Versuchsreihe die höchste im Vaccinationsablauf aufgetretene Temperatur nach den Angaben der Mütter (von 38 Kindern fehlten die genügenden Angaben der Eltern). Die Maximalwerte des Impffiebers traten um den 8. bis 9. Tag post vaccin. auf. Für unsere Tabelleneinteilung gliederten wir die Temperaturwerte in:

- | | |
|--|-------------|
| A "kein Fieber" | (30 Fälle) |
| B Temperaturen bis einschl. $38,5^{\circ}\text{C}$ | (53 Fälle) |
| C Temperaturen über $38,5^{\circ}\text{C}$ | (31 Fälle). |

TABELLE 9

vaccinales Fieber unserer Probanden



Die Tabelle ergibt bei Vergleich der zwei Gruppen in Bezug auf das im Vaccinationsprozeß auftretende Fieber für unsere Fälle keinerlei sichtbare Unterschiede.

8. nach der jahreszeitlichen Verteilung der angelegten Petruschky-Proben.

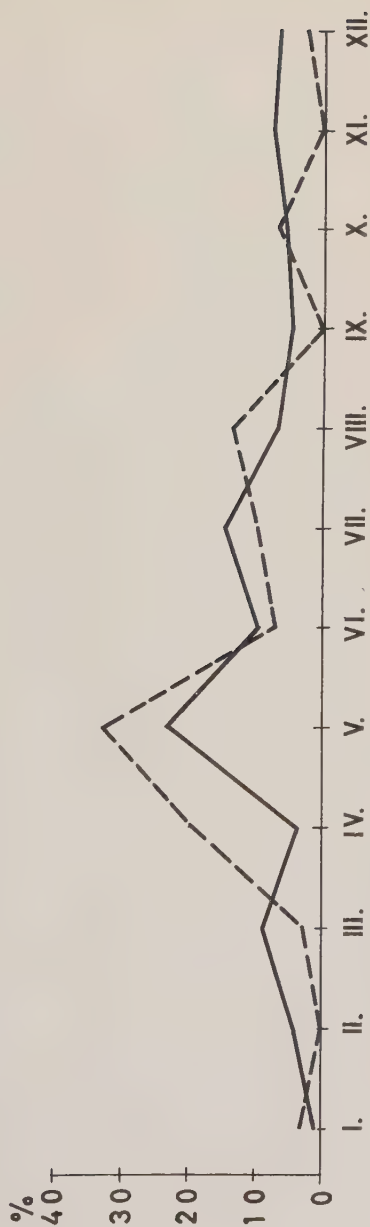
Auf die einzelnen Monate, in denen die Lungenproben durchgeführt wurden, aufgeteilt verhielten sich unsere Probanden folgendermaßen: (in der Kurve sind die tuberkulinpositiv reagierenden als gestrichelte, die tuberkulinnegativen als durchgezogene Linie aufgeführt)

Monat:	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.	Sa.
tub. pos.:	1	0	1	6	10	2	3	4	0	2	0	1	30
tub. neg.:	1	5	11	5	29	12	19	8	6	7	10	9	122
zusammen:	2	5	12	11	39	14	22	12	6	9	10	10	152

In der folgenden Kurve wurden die tuberkulinpositiven Kinder (30 = 100 %) den tuberkulinnegativen gegenübergestellt (122 = 100 %).

TABELLE 10

Petruschkyproben in den einzelnen Monaten



Die Tabelle 10 zeigt an, daß wir eigentlich für keine bestimmte Jahreszeit eine besondere Erhöhung der Rate der unspezifisch positiven Tuberkulinproben aufweisen können. Zu der Tabelle muß nochmals erwähnt werden, daß falsche Ergebnisse durch die oft sehr geringe Anzahl der getesteten Kinder in den verschiedenen Monaten zustande kommen konnten (s. z. B. Jan. und Febr.). Der im Mai zu Tage tretende Gipfel sowohl der tuberkulinpositiven als auch der tuberkulinnegativen Fälle erklärt sich aus den in diesem Monat einberufenen Impfterminen, zu denen eine sehr große Anzahl Kinder in die Landesimpfanstalt kamen. Insgesamt entfernen sich die beiden Kurven der Tabelle 10 im Laufe des Versuchsjahres fast nicht voneinander. Viele Autoren haben auf die oft recht erheblichen Schwankungen der Tuberkulinempfindlichkeit in den verschiedenen Jahreszeiten hingewiesen. Nach HAMBURGER (25, 26) ist die Empfindlichkeit des Organismus für Tuberkulin im Frühjahr eine wesentlich höhere als im Herbst und zwar in Bezug auf alle in Gebrauch befindlichen Tuberkulin-Prüfungsmethoden. Dementsprechend verhält es sich mit der Erkrankungshäufigkeit an Tuberkulose im Frühjahr im Gegensatz zum Herbst (HAMBURGER). MORO (49) sah als Ursache für die auch von ihm festgestellte jahreszeitliche Änderung der Tuberkulinempfindlichkeit die in den verschiedenen Jahresperioden stärker oder schwächer ausgeprägte Reizbarkeit, d. h. Reaktionsbereitschaft des vegetativen Nervensystems an. Die Allergieänderung im Frühjahr scheint nach de RUDDER (78) mit dem Einsetzen stärkerer UV-Lichtbestrahlung zusammenzuhängen, wobei aber die Entwöhnung von UV-Licht im Winter ein maßgebender Faktor ist. "Das UV-Licht wirkt auf den Mineralstoffwechsel, die Phosphatasewerte steigen im Blut an, wodurch die Menge der Calciumionen im Blut absinkt, und die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems steigt und damit auch die allergische Anfallsbereitschaft" (zit. n. de RUDDER, 78). Gelegentlich unserer anamnестischen Erhebungen bei den Impfungen wurde regelmäßig nach einer eventuell stattgehabten UV-Allgemeinbestrahlung als Rachitisbehandlung gefahndet. Dies war aber nur bei zwei Kindern der Fall, die beide eine negative Lungenprobe zeigten, so daß dieser Faktor in unserem Material wohl unberücksichtigt bleiben kann.

Über die Dauer des "parallergischen Phänomens" finden wir in der Literatur bei PUTZIG (70) angegeben, daß vier Wochen post vaccinationem der neu angelegte Nabelverband (s. auch o. S. 12) bei einem Säugling, der im Gefolge der Pockenschutzimpfung entzündlich gereizt war, wieder ohne Erscheinungen von seiten der Haut vertragen wurde. In den Versuchen MORO's und KELLER's wird berichtet, daß 15 und 25 Tage

nach einfacher Pockenimpfung an zwei Kindern noch positive - wenn auch jeweils schwächer werdende - Tuberkulintests zu erzielen waren. In unseren Versuchen konnte 7mal am 19. - 24. Tag nach der Impfung Petruschkyproben angelegt werden, die bei der Ablesung nach 48 Stunden ein negatives Resultat zeigten (an Kindern, die 9 Tage post vacc. tuberkulinpositiv waren). Nur in einem unserer Fälle aus der ersten Versuchsreihe war auch die zweite Lungenprobe 5 Wochen post vaccin. noch positiv, und erst der nächste Test nach weiteren sechs Wochen brachte ein negatives Ergebnis (zusammen also 11 Wochen nach der Pockenimpfung). Die übrigen tuberkulinpositiven Kinder aus unseren Versuchsreihen 2 und 3 wurden 5 - 8 Wochen post vaccin. (17Fälle) bzw. 11 - 14 Wochen später (6 Fälle) als tuberkulinnegativ aus der weiteren Beobachtung entlassen.

Nebenbei sei noch angeführt, daß uns während der ganzen Versuchsdauer von etwa einem Jahr (1957/58) unter den über 300 Pockenerstimpflingen im Alter von 1/2 bis 4 Jahren nur 5 (ca. 1,5 %) BCG-geimpfte Kinder begegnet sind. Sie wurden natürlich für unsere Untersuchungen nicht berücksichtigt. Die Petruschkyproben dieser Kinder fielen mäßig stark positiv aus. Außerdem befanden sich in unserem Kollektiv von Impflingen vier Geschwisterpaare und ein zweieiiges, verschiedengeschlechtliches Zwillingspaar. Bis auf ein Paar reagierten diese gleichsinnig, d. h. zwei Geschwisterpaare und das Zwillingspaar zeigten bei allen Testungen während des Vaccinationsablaufes negative Tuberkulinproben; ein Geschwisterpaar, das aus ein bzw. zwei Jahre alten Mädchen bestand, hatte am Nachschautag positiv ausgefallene Lungenproben, die in beiden Fällen acht Wochen post vaccinationem wieder negativ wurden. Hierbei waren die Ritzstellen von der ersten (positiven) Petruschkyprobe noch nach acht Wochen auffallend gut zu sehen, und bei beiden Kindern in ihren Ausmaßen, sowie der Verschiedenartigkeit der zwei Ritzer des Petruschkykreuzes nahezu identisch. Nur bei einem Geschwisterpaar - bestehend aus einem neun Monate und einem zwei Jahre alten Jungen - reagierte der jüngere Bruder neun Tage post vaccinationem auf Tuberkulin positiv, während der Ältere ein negatives Testergebnis aufwies. Drei Wochen nach der Impfung zeigten beide Kinder eine negativ ausgefallene Lungenprobe.

V. DISKUSSION DES "PARALLERGISCHEN PHÄNOMENS"

Anhand unserer Versuchsergebnisse und gestützt auf das Studium der Literatur sollen die möglichen Ursachen des "parallergischen Phänomens" diskutiert werden.

Gegen die Annahme, daß die "parallergischen Reaktionen" im Sinne MORO's und KELLER's durch einen allergischen Mechanismus zustande kommen, scheint manches aus unseren Versuchsergebnissen zu sprechen:

1. Wie aus der Tabelle 4 (s. S. 27) hervorgeht, sind beide Geschlechter unserer Impflinge in annähernd gleicher Weise an dem Auftreten der "parallergischen Reaktion" im Sinne unserer Versuche beteiligt (Mädchen: 17 %, Knaben: 22 %). GROTH (22) konnte bei Untersuchungen an 21 279 Erstimpflingen feststellen, daß sich die Area, in der man den sichtbaren Ausdruck der immunisatorischen Fähigkeiten (Antikörperbildung des Impflings sieht, beim weiblichen Geschlecht meist später und in geringerem Maße entwickelt als bei männlichen Erstimpflingen. Diese Eigentümlichkeit zeige eine geringere Fähigkeit der Mädchen zur Antikörperbildung (Area) an (GROTH, 22). An Geschwisteruntersuchungen von EHRENGUT (12) kommt dies ebenfalls - wenn auch nicht sehr ausgeprägt - zum Ausdruck (53 Paare). Demnach scheint in unserem allerdings zahlenmäßig kleinen Versuchsmaterial (152 Erstimpflinge der 2. und 3. Versuchsreihe) ein Zusammenhang der zur Diskussion stehenden "parallergischen Reaktionsweise" mit der Antikörperbildung, die eine Voraussetzung für die Eingliederung eines Phänomens unter den Begriff der Allergie darstellt, zumindest unwahrscheinlich, ja bei Knaben und Mädchen in fast gleicher Anzahl positive Tuberkulinproben auftraten.
2. In ähnlicher Weise können auch die Tabellen 8 und 9 (s. S. 31, 32) über die Areagrößen und das vaccinale Fieber mit ihrem völlig gleichartigen Kurvenverlauf gewertet werden. Das Fehlen jeglicher Unterschiede zwischen unserer Probandengruppe mit positiven und der mit negativen Lungenproben läßt Zweifel an einem hier vorliegenden allergischen Mechanismus berechtigt erscheinen.

3. Über die Hälfte unserer tuberkulinpositiv reagierenden Kinder (17 von 30 aus Versuchsreihe 2 und 3) standen im ersten Lebensjahr (s. Tab. 5 S. 28). Der Unterschied zwischen den einzelnen Altersstufen: (57 % der Positiven standen im 1., 30 % im 2., 13 % im 3. und 4. Lebensjahr) ist allerdings statistisch nicht exakt zu sichern gewesen. Gerade ein umgekehrtes Zahlenverhältnis wäre aber zu erwarten, wenn allergische Mechanismen hier wirksam wären. Denn allergische Krankheiten sind normalerweise - abgesehen von der Kuhmilchidiosynkrasie - in dieser frühen Altersstufe nicht bekannt. Auch GROTH (22) fand, daß mit steigendem Alter der Erstimpflinge sowohl der Umfang der Area, als auch das vaccinale Fieber zunahmen. Die hierin zum Ausdruck kommende stärkere Ansprache älterer Kinder auf die Pockenschutzimpfung erklärte sich GROTH (22) mit einer unspezifischen Sensibilisierung durch die verschiedenartigsten im Laufe des Lebens den Organismus treffenden Infekte, die eine Verstärkung der Reaktionsbereitschaft gegenüber dem spezifischen Virus bewirken sollen.

Zur Kritik unserer Versuchsergebnisse kann eingewandt werden, daß besonders bei der zweiten Versuchsreihe in verhältnismäßig kurzer Zeit (drei Wochen) bei manchen Fällen 3 Tuberkulinproben ausgeführt wurden. Hierbei kann an die in der Literatur öfters beschriebene Sensibilisierung (bzw. Desensibilisierung) gedacht werden. In einer Arbeit von LÖTZ (43) ist angegeben, daß bereits eine perkutan ausgeführte Tuberkulinreaktion, die bei der ersten Einreibung negativ ausfällt, genügt, um im Falle einer Wiederholungsreaktion nach acht Tagen ein positives Ergebnis infolge Sensibilisierung des Körpers durch die erste Einreibung erzeugen zu können. Ähnliches ist durch LÖWENSTEIN's und RAPPOPORT's (44) Untersuchungen bekannt geworden; danach wurde schon durch einmalige Tuberkulininjektion die Reaktionsfähigkeit des Menschen gegenüber Tuberkulin stark verändert. Sofort im Anschluß an eine positive Reaktion trete nach den genannten Autoren eine Herabsetzung der Empfindlichkeit ein, auf die dann im Laufe von 4 - 7 Tagen meist eine Erhöhung folgen soll. HAMBURGER (26) hat diesen Zustand als "positive und negative Phase der Tuberkulinempfindlichkeit" gedeutet. LÖWENSTEIN und RAPPOPORT sehen auch hierin eine Sensibilisierung, für deren Eintreten 4 Tage als Zeitpunkt nach der Erstinjektion angegeben werden. Nach 10 Tagen sei der Zeitraum für eine Sensibilisierung fast wieder zu spät (OSSOING, 64, 63).

Noch eine andere Möglichkeit der Sensibilisierung wäre denkbar.

Kuhmilchernährte Säuglinge könnten vielleicht auf die kutane Zufuhr von Rindereiweiß, das in der Pockenlymphe enthalten ist, eine veränderte Reaktionsbereitschaft der Haut aufweisen. Auszuschließen wäre diese Möglichkeit, wenn wir unter unserem Patientengut vollbrustgestillte Kinder in größerer Anzahl mit positiver Tuberkulinprobe hätten. Leider ist dies nicht der Fall, so daß wir den Gegenbeweis nicht erbringen können. Hier muß der von STICKER (84) beschriebene Fall einer Kuhmilchidiosynkrasie erwähnt werden, bei dem während des idiosynkrasischen Stadiums eine vorher negative Pirquet-Reaktion positiv ausfiel; über eine spätere Nachtestung wurde allerdings nichts berichtet.

Auch an das Vorliegen einer "anamnestischen Reaktion" im Sinne BIELINGS (3) wäre zu denken bei unseren Fällen. Hierbei kommt es auf unspezifische Weise zu einem Anstieg anderer Immunkörper (z. B. Anstieg von Typhus-Agglutininen unter dem Einfluß eines unspezifischen Reizes, wenn der Patient früher einmal eine Typhus-Erkrankung mitgemacht hat). Bezogen auf unsere Versuche müßte bei einer solchen anamnestischen Reaktion allerdings früher einmal ein Kontakt mit Tuberkelbakterien vorgelegen haben; ein solcher ist bei unseren geimpften kleinen Kindern unwahrscheinlich.

In Anbetracht der von BESSAU (2) zuerst erkannten absoluten Spezifität der Tuberkulinreaktion könnte auch eine Hautbiopsie der uns positiv erscheinenden Tuberkulinproben unserer Impflinge zur weiteren Klärung der Diskussion über die "Parallergie" beitragen. Da wir aber über keine histologischen Befunde unserer angestellten Petruschkypuben verfügen, kann zu dieser Frage noch keine endgültige Stellung genommen werden. Es wäre jedoch denkbar, daß diese ohnehin nicht sehr stark ausgeprägten Tuberkulinproben unserer Impflinge histologisch nicht die Charakteristika aufwiesen, die man von einer echten positiven Tuberkulinprobe fordern muß: Epitheloidzellen, Langhans'sche Riesenzellen, knötchenförmige Anordnung etc. Für andere unspezifische Tuberkulinreaktionen, wie z. B. positive Moroproben anluetischen Krankheitsherden (LEWANDOWSKY, 39), oder Reaktionen an Tuberkulösen mit Einzelbestandteilen des Tuberkulins oder der Glycerinbouillon (FERNBACH und HERZGER, 15), liegen Untersuchungsergebnisse von ZIELER (90) und HÄMEL (24) vor, die zeigen, daß dabei nur unspezifische Granulationsgewebe entstehen, so daß eine Unterscheidung von der echten Tuberkulinreaktion durch die histologische Struktur möglich sei.

Der Begriff Tuberkulinempfindlichkeit umfaßt alle Erscheinungen, welche mit dem Verhalten des Körpers oder seiner Zellen gegenüber den im Tuber-

kulin enthaltenen wirksamen Tuberkuloproteinen im Zusammenhang stehen (JACCARD, 31). Die in der Literatur häufig verwendeten Ausdrücke "tuberkulöse Allergie", "Tuberkulinallergie", "Tuberkulinüberempfindlichkeit" u. a. wurden in unserer Arbeit gemieden, da der Mechanismus der Tuberkulinempfindlichkeit auch heute noch nicht in allen seinen Einzelheiten bekannt ist, so daß über deren Zugehörigkeit zum Komplex der allergischen Erscheinungen noch keinesfalls eine einheitliche Meinung im Schrifttum besteht. BESSAU (2) lehnte jede Antikörperintervention bei der Tuberkulinreaktion ab, während neuerdings die passive Übertragung der Tuberkulinempfindlichkeit gelang (KELLER, 37; SCHMID, 81; JACCARD, 31). Dies spreche für das Vorliegen einer Antigen-Antikörperreaktion, was auch URBACH (87) u. a. befürworten. Der Antikörper soll hierbei zellulär fixiert sein (KELLER (37). Daneben enthält bekanntlich besonders das Alttuberkulin gewisse Stoffe, die mit der eigentlichen Tuberkulinwirkung nichts zu tun haben, und nach KELLER (37) u. a. für die "parallergische Reaktionsweise" verantwortlich zu machen seien. Auch JACCARD (31) unterscheidet die "echte Tuberkulinempfindlichkeit" von der "anaphylaktischen Empfindlichkeit" gegen das im Alttuberkulin enthaltene Pepton. ICKERT (30) stellte fest, daß eine Tuberkulinreaktion dann unspezifisch sein kann, wenn der Organismus sich in einem hohen Grade irgendwelcher allergischer Empfindlichkeit aus anderen Ursachen befindet. Andererseits kann auch im tuberkulösen Organismus, z. B. im Anschluß an die Primärinfektion, auf andere Antigene - also unspezifisch - reagiert werden, wenn ein Zustand einer Hochallergie vorhanden ist (ICKERT 30). Nach LIEBERMEISTER (40, 41) kann eine positive Pirquet-Reaktion bei exsudativer Diathese (somit unspezifisch) verstärkt ausfallen. CATEL und WURM (6) beschrieben histologische Bilder menschlicher Papelreaktionen tuberkulinpositiver Kinder am 3., 5. und 8. Tage nach Durchführung einer MENDEL-MANTOUX'schen Intra-kutanreaktion. Hierbei zeigten sich schon nach drei Tagen (nach der Testinjektion) vereinzelt epheloide Zellformen. Diese epitheloide Zellumwandlung steigerte sich in den folgenden Tagen bis zur Bildung submiliärer Tuberkel mit LANGHANS'schen Riesenzellen im Fettgewebe der Subkutis, die die morphologische Spezifität einer tuberkulösen Gewebsreaktion erreichen kann (CATEL und WURM, 6).

Hier muß nochmals auf den Erklärungsversuch des "parallergischen Phänomens" von RIEHM (71, 72; s. auch oben S.20) hingewiesen werden. RIEHM nahm an, daß parallergisch reagierende Individuen früher bereits einen Kontakt mit Tuberkelbakterien hatten; nach Ausheilen des Prozesses soll

Vorbehalt wurde er auch in unserer Arbeit verwandt. Zukünftigen Untersuchungen ist es vorbehalten, Klarheit über das Phänomen der "Parallergie" und ihrer eigentlichen Ursachen zu schaffen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Nach kurzer Skizzierung der Vielgestaltigkeit des Allergieproblems und der Definition des Begriffes der "Parallergie" (MORO und KELLER) wurden verschiedene Manifestationen von "parallergischen Phänomenen" geschildert.
2. In Anlehnung an die von MORO und KELLER in den Jahren 1925/26 gemachten Beobachtungen wurden insgesamt 310 Pockenerstimpflinge zu verschiedenen Zeiten des Vaccinationsablaufes mit der kutanen Tuberkulinprobe nach PETRUSCHKY getestet.
3. In einer ersten Versuchsreihe wurden an 210 Kindern im Alter von 1/2 bis 4 Jahren am Tag der Pockenimpfung gleichzeitig Tuberkulinproben angelegt: 193 (= 93 %) reagierten tuberkulinnegativ, 15 (= 7 %) Fälle tuberkulinpositiv. In 10 von diesen 15 Fällen fiel bei Nachtestung die Petruschkyprobe wieder negativ aus.
4. Die 2. Versuchsreihe bestand aus 60 Impflingen, die 7 Tage post v. tuberkulinisiert wurden: 46 (= 77 %) reagierten negativ auf das Tuberkulin, 14 (= 23 %) positiv. Hiervon waren bei der späteren Testung 3 - 14 Wochen post vacc. 11 (= 19 %) tuberkulinnegativ.
5. Von den 100 Kindern der 3. Versuchsreihe, deren Petruschkyprobe am Impfnachschautag angelegt wurde, reagierten 19 (= 19 %) vorübergehend positiv.
6. Auf die in Form einer vorübergehenden positiven Tuberkulinreaktion im Vaccinationsablauf sich abspielende "parallergische Reaktionsweise" hatten weder Geschlecht, Impfungsablauf (Allgemein- und Lokalreaktion) Krankheitsanfälligkeit der Kinder, noch das jahreszeitlich verschiedene Anlegen der Tuberkulinproben einen sicher nachweisbaren Einfluß. Hin- gegen besteht die Möglichkeit, daß Säuglinge mehr zu "parallergischen Phänomenen" disponiert sind als Kleinkinder.
7. Im Allgemeinen scheint die "parallergische" Phase drei Wochen nach der Pockenimpfung abgeklungen zu sein.

8. In der Kritik wurde auf die möglichen Ursachen des "parallergischen Phänomens" eingegangen: Sensibilisierung, anamnestische Reaktion im Sinne BIELINGS, Analogie zum Pseudo-Wassermann; außerdem wurde auf die in dieser Arbeit nicht berücksichtigte histologische Spezifität der gefundenen "positiven" Tuberkulinproben unserer Impflinge hingewiesen.
9. Das geschilderte "parallergische Phänomen" wird als unspezifischer Ausdruck einer erhöhten Reaktionsbereitschaft der Haut nach der Vaccination betrachtet und ähnlichen unspezifischen Hauterscheinungen, wie der Pflasterdermatitis, dem Neuauftreten von Ekzem bzw. Ekzemrezidiv, der Verschlimmerung exsudativer Diathesen zur Seite gestellt.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Berfenstam, R. u. K. E. Fichtelius:
Zbl. Kinderh. 61, 295 (1957).
2. Bessau, G.: Monschr. Kinderh. 29, 289 (1924/25).
3. Bieling, R.: Z. Imm. forschg. Orig. I. 28, 246 (1919).
4. Braun, O. H. u. W. Günther:
Monschr. Kinderh. 96, 172 (1948).
5. Braun, O. H. u. W. Günther:
Monschr. Kinderh. 97, 281 (1949).
6. Catel, W. u. H. Wurm:
Monschr. Kinderh. 101, 403 (1953).
7. Debre u. Papp: 1. c. L. Möbus:
Kinderärztl. Praxis 25, 120 (1957).
8. Dietl, R.: Monschr. Kinderh. 19, 422 (1920/22).
9. Doerr, R.: Helvet. med. Act. 13, 473 (1946).
10. Eckstein, A.: 1. c. Pette, s. u.
11. Edwards, L. B. u. K. Magnus:
1. c. Haase s. u.
12. Ehrengut, W.: Münch. med. Wschr. 100, 78 (1958).
13. Fernbach, H.: Dtsch. med. Wschr. 51, 1983 (1925).
14. Fernbach, H.: Beitr. Klin. Tbk. 64, 660 (1926).
15. Fernbach, H. u. G. Herzger:
Beitr. Klin. Tbk 67, 666 (1927).
16. Finkelstein, L. O. et al.:
Z. Kinderh. 45, 258 (1928).
17. Finkelstein, L. O. u. R. A. Wilfand:
Z. Kinderh. 47, 417 (1929).

18. Glanzmann, E.: in Bergmann, Frey, Schwiegk:
Handb. d. Inn. Med. 1/1, 129 (1952)
4. Aufl. Springer Verlag.
19. Goebel, F. u. R. Herbst:
Monschr. Kinderh. 37, 424 (1927).
20. Gratia, A. u. R. Linz:
C. r. Soc. Biol. Paris, 108, 238 u. 425 (1931).
21. Groer, F. v.: Monschr. Kinderh. 34, 205 (1926).
22. Groth, A.: Erg. inn. Med. u. Kinderh. 49, 580 (1935).
23. Haase, K. E.: Erg. inn. Med. 8, 367 - 456 u. f. (1957, Neue Folge).
24. Haemel, J.: Beitr. Klin. Tbk. 68, 345 (1928).
25. Hamburger, F.: Münch. med. Wschr. 67, 398 u. 480 (1920).
26. Hamburger, F. u. K. Peyrer:
Beitr. Klin. Tbk. 48, 66 (1921).
27. Hansen, K.: in Allergie, hrsg: K. Hansen, G. Thieme
Vlg. Stuttgart 1957, S. 102 u. S. 1.
28. Helm, G.: Beitr. Klin. Tbk. 116, 417 (1957).
29. Herzog, H. u. W. Pulver:
Schweiz. med. Wschr. 83, 227 (1953).
30. Ickert, F.: Allergie und Tuberkulose,
G. Thieme Vlg. Leipzig 1940.
31. Jaccard, G.: in Handb. d. Inn. Med.,
hrsg: Bergmann, Frey, Schwiegk,
IV/3, 16 - 101, 4. Aufl. (1956)
Springer Vlg.
32. Karczag: 1. c. Urbach, s. u. (86).
33. Keller, W.: Dtsch. med. Wschr. 54, 307 u. 345 (1928).
34. Keller, W.: Z. Kinderh. 57, 591 (1936).
35. Keller, W.: Klin. Wschr. 15, 683 (1936).

36. Keller, W.: Klin. Wschr. 17, 1529 (1938).
37. Keller, W.: Beitr. Klin. Tbk. 106, 186 (1951/52).
38. Lavergue, V. de et al.:
Exc. Med. Sect. IV, 2, 945 (1949).
39. Lewandowsky, F.:
Die Tuberkulose der Haut, Springer Vlg. Berlin
1916, 1. c. Ickert, s. o.
40. Liebermeister, G.:
Deutsche med. Wschr. 63, 345 (1937).
41. Liebermeister, G.:
Dtsch. med. Wschr. 65, 1682 u. 1710 (1939).
42. Liebermeister, G.:
Die Tuberkulose als Allgemeinkrankheit, 1939
1. c. Ickert
43. Lötzt, F. J.: Med. Klin. 34, 1094 (1938).
44. Löwenstein, E. u. E. Rappoport:
Dtsch. med. Wschr. 30, 835 (1904).
45. Lucksch, F.: Med. Klin. 28, 1554 (1932).
46. Mayerhofer, E.: Ergebn. d. Inn. Med. u. Kinderh. 36, 241 - 272
(1929).
47. Meyer, A.: 1. c. Urbach, s. u. (86).
48. Möbus, L.: Kinderärztl. Praxis 25, 120 (1957).
49. Moro, E.: Münchn. med. Wschr. 67, 657 (1920).
50. Moro, E.: Monschr. Kinderh. 29, 324 (1924/25).
51. Moro, E.: Münchn. med. Wschr. 72, 172 (1925).
52. Moro, E.: Monschr. Kinderh. 34, 193 (1926).
53. Moro, E.: Z. Kinderh. 57, 321 (1936).
54. Moro, E. u. W. Keller:
Dtsch. med. Wschr. 51, 1015 (1925).

55. Moro, E. u. W. Keller:
Dtsch. med. Wschr. 52, 433 (1926).
56. Moro, E. u. W. Keller:
in Handb. d. Kinderh. hersg.:
Pfaundler u. Schloßmann
4. Aufl. Vogel Vlg. Leipzig 1931, 2, 718 u. f.
57. Moro E. u. W. Keller:
Klin. Wschr. 14, 1 (1935).
58. Moser, H.: Z. Laryngol.-Rhinol.-Otol. 36, 362 (1957).
59. Moser, H. u. E. Tusch:
1. c. Moser, 58.
60. Nagel, A.: Ärztl. Wschr. 2, 929 (1947).
61. Nobel, E. u. E. Rosen:
Wien. med. Wschr. 75, 2810 (1925).
62. Orgler, A.: Jahrb. Kinderh. 100, 243 (1922).
63. Ossoing, K.: Monschr. Kinderh. 31, 371 (1926).
64. Ossoing, K.: Beitr. Klin. Tbk. 64, 652 (1926).
65. Pette, H.: Die akut entzündl. Erkrankungen d. Nervensystems,
Thieme, Vlg. Leipzig, 1942, S. 445 u. a.
66. Peyrer, K.: Beitr. Klin. Tbk. 48, 137 (1921).
67. Pirquet, C. v.: Münch. med. Wschr. 53, 1457 (1906).
68. Pirquet, C. v.: Allergie, Springer Vlg. Berlin, 1910.
69. Pirquet, C. v.: Allergie d. Lebensalter, Thieme
Vlg. Leipzig 1930.
70. Putzig, H.: Z. Kinderh. 35, 323 (1923).
71. Riehm, W.: Zbl. Tbk.-forschg. 36, 337 (1932)
1. c. Ickert, s. o.
72. Riehm, W.: Fortschr. d. Medizin, 71, 133 (1953).
73. Rösgen, M.: Med. Klin. 41, 188 (1946).

74. Rösgen, M.: Monschr. Kinderh. 96, 409 (1948).
75. Rösgen, M.: Monschr. Kinderh. 97, 278 (1949).
76. Rössle, R.: Klin. Wschr. 12, 574 (1933).
77. Rössle, R.: in Allergie, hrsg.: Hansen, Thieme
Vlg. Stuttgart 1957, S. 35 u. 1 108.
78. Rudder, B. de: 1. c. Hdb. d. Inn. Med. hrsg: Bergmann, Frey,
Schwiegk VI/1, 376 (1954).
79. Rühling, O.: Ärztl. Wschr. 11, 452 (1956).
80. Schick, B.: Monschr. Kinderh. Orig. 1911/9, 137 - 1.c. Möbus
s. o.
81. Schmid, F.: Beitr. Klin. Tbk. 105, 397 (1951).
82. Slawick, E.: Med. Klin. 33, 1640 (1937).
83. Stefanini, S.: Zbl. f. d. ges. Kinderh. 34, 51 (1938).
84. Sticker: 1. c. Urbach, s. u. (86).
85. Urbach, E.: Klin. Wschr. 13, 1417 (1934).
86. Urbach, E.: Med. Klin. 30, 80 (1934).
87. Urbach, E.: Klinik und Therapie d. allerg. Krankheiten,
Wien 1935, 1. c. Ickert.
88. Voigt, G.: Beitr. Klin. Tbk. 103, 329 (1950).
89. Wallgren, A.: Monschr. Kinderh. 80, 368 (1939).
90. Zieler, K.: Beitr. Klin. Tbk. 64, 94 (1926).

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. A. HERRLICH für die freundliche Überlassung des Themas, Herrn Prof. Dr. G. WEBER für die wohlwollende Kritik und Herrn Dr. W. EHRENGUT für zahlreiche Anregungen und Unterstützung der Arbeit meinen besonderen Dank aussprechen.

LEBENS LAUF

Ich, Wolfdieter Fehringer, wurde am 15. Dezember 1934 als Sohn des Schriftstellers und Zoologen Prof. Dr. Otto Fehringer und seiner Frau Herta F. geborene Kriegeskotten in Heidelberg geboren. Von 1940 - 1945 besuchte ich 5 Klassen der Volksschule Heidelberg-Neuenheim und trat am 1. März 1946 in das Heidelberger Kurfürst-Friedrich-Gymnasium ein. Nachdem unsere Familie 1951 von Heidelberg nach Bayern verzog, verbrachte ich die letzten beiden Schuljahre 1951 bis 1953 am Theresien-Gymnasium in München, an dem ich im Sommer 1953 das Abitur ablegte. Im darauffolgenden Winter-Semester 1953/54 begannen meine Studien an der medizinischen Fakultät der Universität München; hier blieb ich während der ganzen Dauer des medizinischen Studiums. Nach dem 5. Semester, dem Winter-Semester 1955/56, legte ich das Physikum ab; anschließend an das 11. Semester, dem Winter-Semester 1958/59 meldete ich mich zum medizinischen Staatsexamen, das von März bis Juni 1959 stattfand.

